

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

12. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 1 1 日  
Date of Application:

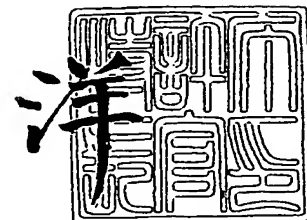
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 8 1 0 3 2  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 8 1 0 3 2 ]

出 願 人            日 本 メ ジ フ ィ ジ ッ ク ス 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 4 年 1 2 月    7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



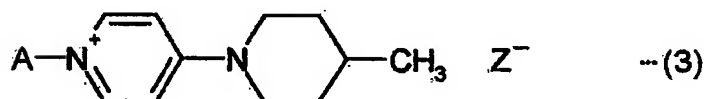
出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 1 7 3 9

【書類名】 特許願  
【整理番号】 DA-03568  
【提出日】 平成15年11月11日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07B 39/00  
C07B 59/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 千葉県袖ヶ浦市北袖3番地1 日本メジフィジックス株式会社内  
    【氏名】 平野 圭市  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000230250  
    【氏名又は名称】 日本メジフィジックス株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100066692  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅村 皓  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100072040  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅村 肇  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100116975  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 磯山 朝美  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100088926  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 長沼 暉夫  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 002901  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

標識合成用樹脂を充填したカラムに  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを含む  $[^{18}\text{O}]$  水を導入して  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集する工程と、カラムの脱水を行う工程と、該カラムに炭酸ガスを通気させる工程と、該カラムに捕集された  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと置換反応する基質を導入する工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、該標識合成用樹脂が下記一般式 (1) ~ (3) で示される少なくとも 1 種であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法。



(但し、上記式中 A はジビニルベンゼンコポリマー、Y は炭素数 1 ~ 8 の一価炭化水素基、Z は交換基を示す。)

## 【請求項 2】

前記一般式中  $\text{Z}^-$  が  $\text{HCO}_3^-$  又は  $\text{CO}_3^{2-}$  から選択される少なくとも 1 種を有するものであることを特徴とする請求項 1 記載の放射性フッ素化合物の製造方法。

## 【請求項 3】

$[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集する工程において、前記カラムに導入される  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを含む  $[^{18}\text{O}]$  水の量が 0.1 mL ~ 10 mL である、請求項 1 又は 2 記載の放射性フッ素化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】放射性フッ素化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射性フッ素化合物の製造方法に関する。更に詳しくは、2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（以下、 $[^{18}\text{F}]$ -FDGと略す）や各種フッ素化合物を高い収率で得ることができる放射性フッ素化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、PET（陽電子放射断層画像）用医薬品の材料として知られる $[^{18}\text{F}]$ -FDG及びその中間体である1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース（以下 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGと略す）を製造する方法は種々提案されており、例えば、反応容器中で標識合成を行うHamacher法と、カラムで標識合成を行うオンカラム法とが知られている。

【0003】

Hamacher法（非特許文献1）は、まず、陰イオン交換樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を通して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する。次に、このカラムに炭酸カリウム水溶液を導入し、カラム中の $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを溶離させ、溶液を反応容器に回収する。この反応容器内に相間移動触媒としてアミノポリエーテル（クリプトフィックス222）が溶解したアセトニトリル溶液を加えて蒸発乾固させる。そして、基質の1, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-2-O-トリフルオロメタンスルホニル- $\beta$ -D-マンノピラノース（以下、TATMという）が溶解したアセトニトリル溶液を加え、放射性フッ素化合物中間体 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを得、加水分解後、精製して $[^{18}\text{F}]$ -FDGを得る。

【0004】

しかしながら、Hamacher法は、操作手順が多く、合成に時間がかかりすぎ、製造途中に時間と共に $[^{18}\text{F}]$ が崩壊（半減期109.7分）してしまい、結果的に $[^{18}\text{F}]$ フッ素化合物の収量が少なくなるという問題がある。また、この方法は毒性のあるアミノポリエーテルを使用するため、医薬品として使用する場合に、アミノポリエーテルの除去操作が必要となり、このため操作が煩雑になるという問題がある。

【0005】

一方、オンカラム法は、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集したカラムに直接TATMが溶解したアセトニトリル溶液を導入して $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを得る方法である。例えば、ホスホニウム塩を有する樹脂をカラムに充填して、このカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集し、更にアセトニトリルで脱水した後、TATMを溶解したアセトニトリルを加え、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを得る方法（特許文献1）を挙げることができる。

【0006】

しかしながら、ホスホニウム塩を有する樹脂を使用するオンカラム法（特許文献1）を用いた実験を行ったところ、この方法は $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を多量に使用した場合、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの捕集率が低くなり、その結果、全体収率が低下してしまうことがわかった。また、この方法では、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水の使用量を増やすと、全体収率がより低下することもわかった。

【0007】

サイクロトロンによる $[^{18}\text{F}]$ の製造では、数グラムの $[^{18}\text{O}]$ 水を用いるスタティック型のターゲットが使用される。しかし、サイクロトロンでより多くの $[^{18}\text{F}]$ を製造するためには、原料の $[^{18}\text{O}]$ 水を多量に用いる必要がある。実際、サイクロトロンによる $[^{18}\text{F}]$ の製造では、多量の $[^{18}\text{O}]$ 水（10mL～12mL）を使用することができる循環式のターゲットが存在し、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水が製造される。このようなことから、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の

<sup>18</sup>O] 水を使用しても、収率が低下することなく、効率良く放射性フッ素化合物を製造する方法が求められている。

【非特許文献1】Appl. Radiat. Isot. Vol. 41, no. 1, p. 49-55 (1990)

【特許文献1】特開平8-325169号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

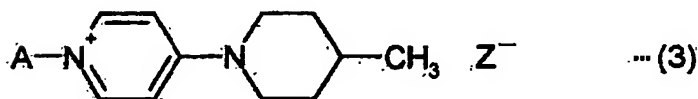
本発明は、上記事情に鑑みてなされたもので、<sup>18</sup>O] 水から捕集した<sup>18</sup>F] フッ化物イオンから、種々の放射性フッ素化合物、例えば、<sup>18</sup>F] -FDGや各種フッ素化合物を高い収率で得るのに好適な放射性フッ素化合物の製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0009】

即ち、本発明は、標識合成用樹脂を充填したカラムに<sup>18</sup>F] フッ化物イオンを含む<sup>18</sup>O] 水を導入して<sup>18</sup>F] フッ化物イオンを捕集する工程と、カラムの脱水を行う工程と、該カラムに炭酸ガスを通気させる工程と、該カラムに捕集された<sup>18</sup>F] フッ化物イオンと置換反応する基質を導入する工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、該標識合成用樹脂が下記一般式(1)～(3)で示される少なくとも1種であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法に関する。

【0010】



(但し、上記式中Aはジビニルベンゼンコポリマー、Yは炭素数1～8の一価炭化水素基、Zは交換基を示す。)

【0011】

また、本発明は、上記一般式(1)～(3)において、Z<sup>-</sup>がHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>又はCO<sub>3</sub><sup>2-</sup>から選択される少なくとも1種を有する標識合成用樹脂を用いた放射性フッ素化合物の製造方法に関する。

さらに、本発明は、上記の<sup>18</sup>F] フッ化物イオンを捕集する工程において、前記カラムに導入される<sup>18</sup>F] フッ化物イオンを含む<sup>18</sup>O] 水の量が0.1mL～10mLである、放射性フッ素化合物の製造方法に関する。

【0012】

尚、本発明において標識合成用樹脂とはフッ化物イオンを捕集することができる合成樹脂をいう。また、交換基とはフッ素と置換される基をいう。

## 【発明の効果】

## 【0013】

本発明に係る放射性フッ素化合物の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG等の放射性フッ素化合物を $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水から高い収率で確実に得ることができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

以下、本発明の製造方法について更に詳しく説明する。

本発明の製造方法は、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水をカラムに導入し、該カラムで $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する工程を含む。カラム内で標識合成を行う、という点から、本発明の製造方法は、所謂オンカラム法による製造方法に分類される。ここで、 $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水は、常法に従って製造でき、例えば、 $[^{18}\text{O}]$ 水をターゲットとしてプロトン照射することにより得ることができる。

## 【0015】

次に、本発明の放射性フッ素化合物の製造方法について図面を参照して説明する。図1は本発明の製造方法の一例である製造ラインを表した図で、図中、1はターゲットボックス、2はターゲット水容器、3はシリンジポンプ、4はバルブ、5は標識合成用樹脂カラム、6は回収容器、7はアセトニトリル容器、8は廃液容器、9はTATM容器、10は加水分解容器、11はイオン遅滞樹脂カラム、12は精製カラムを示す。

## 【0016】

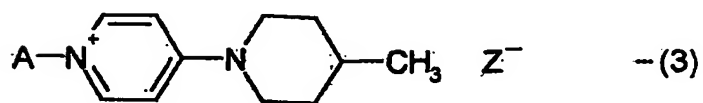
本発明の製造方法における第一の工程では、標識合成用樹脂を充填したカラムに $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を導入して $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを捕集する。

まず、ターゲットボックス1から $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む多量の $[^{18}\text{O}]$ 水がターゲット容器2に導入される。引き続きシリンジポンプ3とバルブ4を調節してターゲット水容器2から $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を標識合成用樹脂カラム5に導入する。カラム5では標識合成用樹脂による $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンの捕集が行われる。使用された水はヘリウムガスや窒素ガス等の圧送用ガスでカラム外に排出され、回収容器6にリサイクルのために收容される。

## 【0017】

本発明の製造方法において、標識合成用樹脂は、公知の樹脂を使用することができ、例えば、下記一般式(1)～(3)で示される標識合成用樹脂の少なくとも1種を使用することができる。

## 【0018】



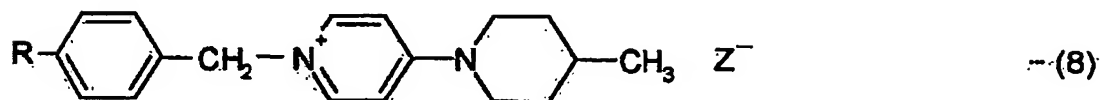
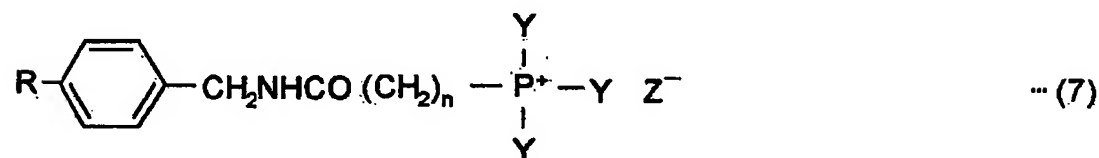
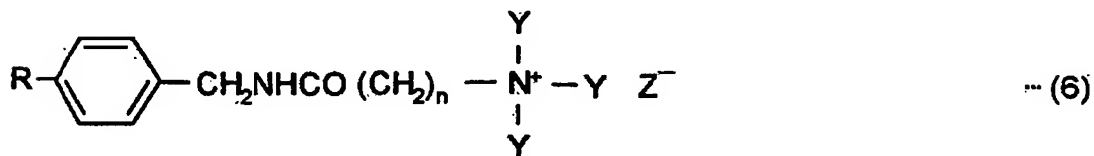
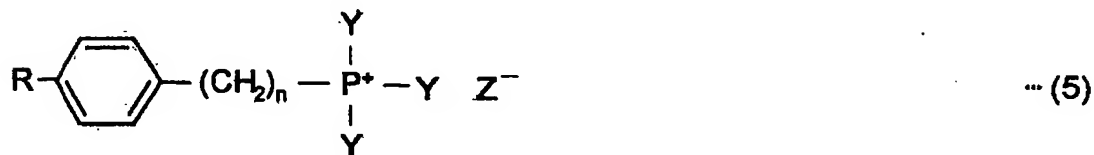
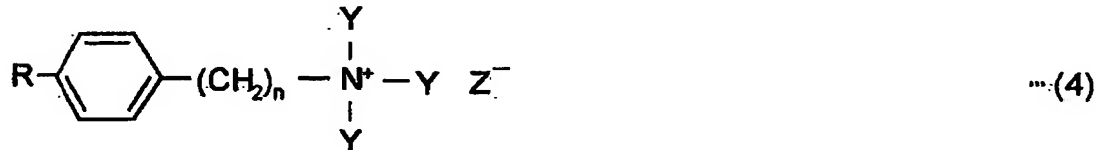
(但し、上記式中Aはジビニルベンゼンコポリマー、Yは炭素数1～8の一価炭化水素基、Zは交換基を示す。)

## 【0019】

ここで、上記式中Aのジビニルベンゼンコポリマーは、ジビニルベンゼンの重合体とスチレン系重合体等の共重合体であり、ジビニルベンゼンで架橋された構造の重合体である。

具体的なジビニルベンゼンコポリマーを有する樹脂として、例えば、下記式(4)～(8)で示されるような樹脂を例示することができる。

## 【0020】



(但し、上記式中nは1～10までの整数、Yは炭素数1～8の一価炭化水素基、Rはスチレン系共重合体、Zは交換基を示す。)

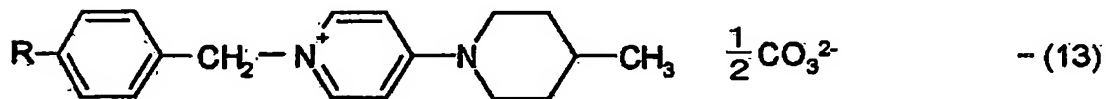
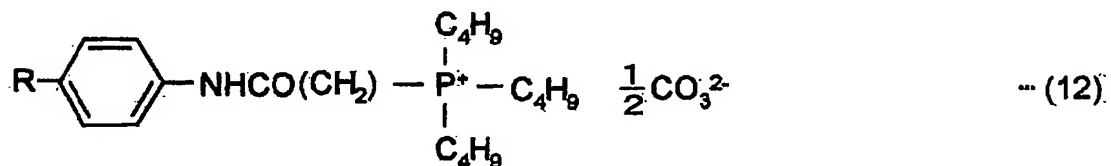
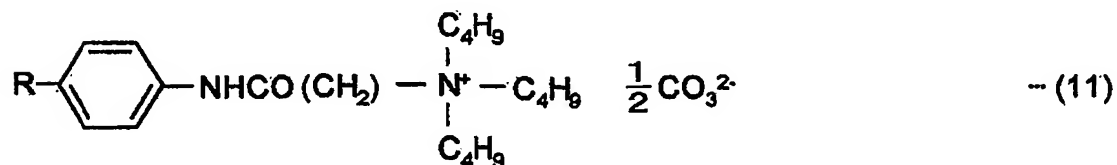
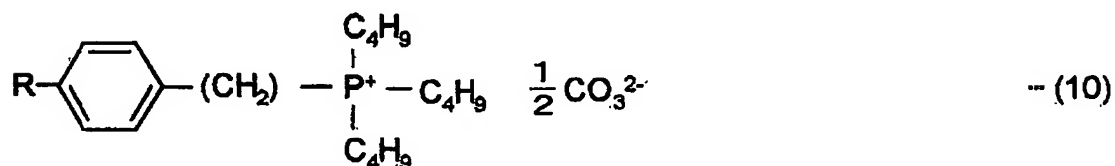
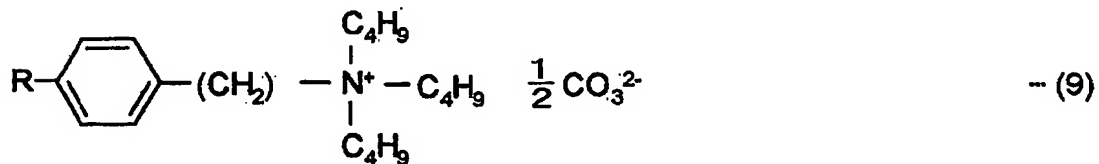
## 【0021】

ここで、上記式中nは1～10までの整数、好ましくは1～3の整数、最も好ましくは1である。また、Yは炭素数1～8の一価炭化水素基であり、好ましくはブチル基である。Rはスチレン系共重合体である。また、交換基であるZ<sup>-</sup>として、臭素、塩素、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>等を挙げることができ、特に好ましくはCO<sub>3</sub><sup>2-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>である。

## 【0022】

本発明で使用する標識合成用樹脂の具体例としては、下記化学式(9)で示されるTBA樹脂(Fluka 90806: Tributylmethylammonium chloride polymer bound)、下記化学式(10)で示されるTBP樹脂(Fluka 90808: Tributylmethylphosphonium chloride polymer bound)、下記化学式(11)で示されるTBA樹脂、下記化学式(12)で示されるTBP樹脂、下記化学式(13)で示される4-A P樹脂(4-(4-methyl-1-piperidino)pyridinium functionalized polystyrene resin)を特に好適に挙げることができる。本発明では、いずれの樹脂を使用してもよいが、特に化学式(13)で示される4-A P樹脂を使用することにより、炭酸ガスの代わりに他の不活性ガスを使用した場合に比較して収率を顕著に高めることができる(後述する実施例3参照)。

【0023】



【0024】

上記標識合成用樹脂を充填するカラムに制限はなく、通常のオンカラム法で使用されているカラムを使用できる。例えば、出願人が先に提案した特願2003-75650号に記載されたカラムを好適に使用することができる。このカラムは樹脂の膨張や収縮に好適に対応し得ることから、本発明で使用する標識合成用樹脂をより多く充填することができるため、より $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを収率よく捕集でき、標識率が向上するので、更に多くの放射性フッ素化合物を得るのに好適に使用することができる。

【0025】

本発明の製造方法における第二の工程では、 $^{18}\text{F}$  フッ化物イオンを捕集したカラム5に、アセトニトリル容器7より脱水したアセトニトリルが導入され、カラム内の脱水



が行われる。使用されたアセトニトリルは廃液容器 8 に回収される。アセトニトリルを導入する条件としては特に限定されないが、 $10\text{ mL}/\text{min}$  で導入することが望ましい。

【0026】

カラムの脱水に際しては、公知の脱水方法を採用することができ、具体的には、 $[\text{}^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集したカラム 5 にアセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の適当な溶媒を通して行うことができる。

【0027】

本発明の製造方法における第三の工程では、上記第二工程で脱水したカラム 5 に炭酸ガスを導入する。炭酸ガスの導入は、図示することを省略するが、カラム 5 上端に連結した炭酸ガス供給パイプから行われ、炭酸ガス ( $\text{CO}_2$ ) はカラム上端から下端 (矢印方向) に通される。炭酸ガスが通気している間、カラム 5 はオイルヒーター等の適当な加温装置 (図示せず) で加熱される。

【0028】

炭酸ガスの導入条件は特に限定されないが、圧力を、通常  $0.01\sim 1\text{ MPa}$ 、好ましくは  $0.1\sim 0.3\text{ MPa}$  とし、流量を、通常  $1.0\sim 1000\text{ mL}/\text{min}$ 、好ましくは  $400\sim 500\text{ mL}/\text{min}$  とする。炭酸ガスが通気している間、適当な加熱手段、例えばオイルヒーター等を使用して、カラムの温度が通常  $60\sim 130^\circ\text{C}$ 、特に  $90\sim 100^\circ\text{C}$  になるように加熱することが好ましい。炭酸ガスの通気時間は特に制限されないが、カラムの温度が  $90\sim 100^\circ\text{C}$  になるまで通気することができ、通常 1 分～15 分、特に 2～4 分で行うことができる。上記範囲を逸脱すると、熱不足あるいは標識合成用樹脂の熱による分解等が起こり、標識率が向上しない場合があるため好ましくない。

【0029】

本発明において、上記脱水を行ったカラムに、炭酸ガスを通気させる操作によりカラムに残存している極微量の水分、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド等の溶剤を除去できると共に、標識合成用樹脂を標識化するために第一及び第二工程で減少した樹脂中の  $\text{CO}_2$  を補充することができる。

【0030】

本発明の製造方法における第四の工程では、上記設定温度に到達後、標識合成用樹脂カラム 5 に、更に TATM 容器 9 から TATM を溶解させたアセトニトリル溶液を導入し、 $[\text{}^{18}\text{F}]$  -TAFDG を生成させた後、 $[\text{}^{18}\text{F}]$  -TAFDG とアセトニトリル溶液を加水分解容器 10 へ導入する。

【0031】

加水分解容器 10 では、一旦、アセトニトリルを留去し、続いて  $\text{HCl}$  を加え加熱することにより  $[\text{}^{18}\text{F}]$  -TAFDG が加水分解され  $[\text{}^{18}\text{F}]$  -FDG が生成する。得られた  $[\text{}^{18}\text{F}]$  -FDG は更にイオン遅滞樹脂カラム 11 及び精製カラム 12 で精製され、 $[\text{}^{18}\text{F}]$  -FDG が得られる。

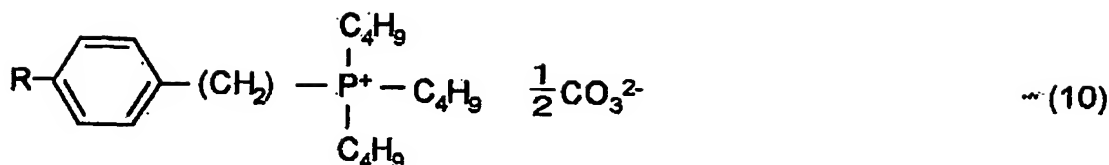
【0032】

本発明における放射性フッ素化合物の製造方法によれば、脱水後であって基質を導入する前にカラムに炭酸ガスを通気させるので、第一及び第二工程で減少した標識合成用樹脂中の  $\text{CO}_2$  を補充することができ、所望の放射性フッ素化合物を収率よく得ることができる。また、本発明で使用する炭酸ガスは、ヘリウム等の不活性ガスに比べて比較的入手が容易であり、かつ安価なため、製造コストの削減にも寄与できる。

【0033】

本発明の製造方法は、特に、標識合成用樹脂が下記化学式 (10) で示される樹脂を使用した場合の  $[\text{}^{18}\text{F}]$  -TAFDG の製造収率を飛躍的に向上させることができる。従って、 $10\text{ mL}$  の  $[\text{}^{18}\text{O}]$  水から得た  $[\text{}^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを用いてフッ素の標識化を行っても収率が低くなるという問題はなく、 $[\text{}^{18}\text{F}]$  -TAFDG の大量生産の実現化に非常に適している。

【0034】



## 【0035】

なお、本発明で製造される種々の放射性フッ素化合物とは、中間体及び最終生成物のうちのいずれであってもよい。すなわち、本発明によって製造される放射性フッ素化合物とは、本発明の製造方法で捕集された  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと結合した化合物のことをいい、例えば、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG、アミノ酸やエチレングリコールジトシレート、フッ素化合物及びその中間体を挙げる事ができ、特に、 $[^{18}\text{F}]$ -FDG、 $[^{18}\text{F}]$ -FMACBC前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FACBC前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FET前駆体、 $[^{18}\text{F}]$ -FETOTsを挙げる事ができる。

## 【0036】

以下、本発明の実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に制限されるものではない。

尚、実施例において使用した標識合成用樹脂は、TBP樹脂として商品名；90808:Tributylmethylphosphonium chloride polymer bound (Fluka社製)、TBA樹脂として商品名；90806:Tributylmethylammonium chloride polymer bound (Fluka社製)、4-AP樹脂として4-(4-methyl-1-piperidino)pyridinium functionalized polystyrene resin (GE社製 FDG MicroLab用キット)を使用した。

## 【実施例1】

## 【0037】

TBP樹脂を用いた炭酸ガスの効果

以下の1)～6)の工程に従い、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを製造した。結果を表1に示す。

- 1) サイクロトロンにおいて  $[^{18}\text{O}]$  水にプロトン照射し、核反応  $[^{18}\text{O}(\text{p}, \text{n})^{18}\text{F}]$  によって放射性フッ素-18 ( $[^{18}\text{F}]$ ) を生成させ、 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを含む  $[^{18}\text{O}]$  水を得、この水の放射能量 (a) を測定した。
- 2) 工程1) で得られた  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを含む  $[^{18}\text{O}]$  水 0.1 mL、10 mL それぞれをあらかじめ炭酸型に置換したTBP樹脂を充填したカラムに通し、 $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集した。使用した  $[^{18}\text{O}]$  水はバイアルに回収し、放射能量 (b) を測定した。
- 3)  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集したカラムに、アセトニトリルを24℃、圧力0.1 MPa、流量10 mL/minの条件下で1分間注入し、脱水を行った。使用したアセトニトリルの放射能量 (c) を測定した。
- 4) カラムをアルミ製ヒーターブロックで95℃に加熱しながら、カラムに炭酸ガスを圧力0.1 MPa、流量500 mL/minの条件下で3分間導入し、TBP樹脂を乾燥させた。
- 5) アルミ製ヒーターブロックを95℃に加熱しながら、カラムにTATMを溶解させたアセトニトリル溶液を導入して、TATMと  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンとを反応させ、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGアセトニトリル溶液を回収し、放射能量 (d) を測定した。
- 6) 上記工程で測定した各放射能量から、次式を用いて  $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの収率を算出した。

$$\text{収率}(\%) = (d) / [(a) - (b) - (c)] \times 100$$

また、得られたアセトニトリル溶液中の  $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの放射化学的純度を薄層クロマトグラフィー (TLC) により求めた。その結果を図2に示す。

## 【0038】

比較例として、上記工程4)の炭酸ガスをヘリウムガス又は窒素ガスに代えて  $[^{18}\text{F}]$

] -TAFDGを製造した。ただし、窒素ガスを使用した $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの製造は0.1mLの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を使用した場合のみで行った。結果を表1に示す。

【0039】

【表1】

| 樹脂名   | ターゲット水量 | 実施例   | 比較例    |       |
|-------|---------|-------|--------|-------|
|       |         | 炭酸ガス  | ヘリウムガス | 窒素ガス  |
| TBP樹脂 | 0.1mL   | 94.8% | 83.7%  | 85.9% |
|       | 10mL    | 80.0% | 60.0%  | 未実施   |

【実施例2】

【0040】

TBA樹脂を用いた炭酸ガスの効果

標識合成用樹脂としてTBA樹脂を用いて、実施例1と同様の方法で、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを製造した。

また、比較例として、工程4)の炭酸ガスをヘリウムガス又は窒素ガスに代えて $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを製造した。ただし、窒素ガスを使用した $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGの製造は10mLの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を使用した場合のみで行った。結果を表2に示す。

【0041】

【表2】

| 樹脂名   | ターゲット水量 | 実施例   | 比較例    |       |
|-------|---------|-------|--------|-------|
|       |         | 炭酸ガス  | ヘリウムガス | 窒素ガス  |
| TBA樹脂 | 0.1mL   | 83.5% | 80.4%  | 未実施   |
|       | 10mL    | 87.0% | 81.1%  | 78.3% |

【実施例3】

【0042】

4-AP樹脂を用いた炭酸ガスの効果

標識合成用樹脂として4-AP樹脂を用いて、実施例1と同様の方法で、 $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを製造した。

また、比較例として、工程4)の炭酸ガスをヘリウムガス又は窒素ガスに代えて $[^{18}\text{F}]$ -TAFDGを製造した。

尚、実施例3においては、0.1mLの $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水を使用した場合のみで製造を行った。結果を表3に示す。

【0043】

【表3】

| 樹脂名    | ターゲット水量 | 実施例   | 比較例    |       |
|--------|---------|-------|--------|-------|
|        |         | 炭酸ガス  | ヘリウムガス | 窒素ガス  |
| 4-AP樹脂 | 0.1mL   | 75.7% | 61.9%  | 51.0% |

【0044】

表1乃至表3の結果からわかるように、本発明の放射性フッ素化合物の製造方法は $[^{18}\text{F}]$ フッ化物イオンを含む $[^{18}\text{O}]$ 水の使用量が少量(0.1mL)であっても、多

量 (10 mL) であっても、比較例の不活性ガスを使用した場合に比べ、高い収率で [ $^{18}\text{F}$ ] -TAFDG 標識を行うことができた。

とりわけ、その効果が高く現れているのは 4-AP 樹脂における効果であり、表 3 からわかるように窒素ガスを用いた比較例と比べて 25% も高い収率で [ $^{18}\text{F}$ ] -TAFDG を製造することができ、炭酸ガスの効果が顕著に表れた例といえる。また、表 1 に示した通り、TBP 樹脂に対しても炭酸ガスの効果が確認され、10 mL のターゲット水を用いた例においては 20% もの収率が向上した。さらに、表 2 に示した通り、TBA 樹脂においても炭酸ガスを通気させることによる収率向上が確認された。

これらの結果から、炭酸ガスを用いる事によって、[ $^{18}\text{F}$ ] フッ化物イオンを含む多量の [ $^{18}\text{O}$ ] 水を使用した場合においてもフッ素標識の収率が向上することがわかった。また、TBP 樹脂を用いて製造した場合 (表 1) に最も収率が高いことがわかった。

【図面の簡単な説明】

【0045】

【図 1】本発明の一実施例に係る製造プロセスを示す概略図である。

【図 2】放射化学的純度の代表例である。

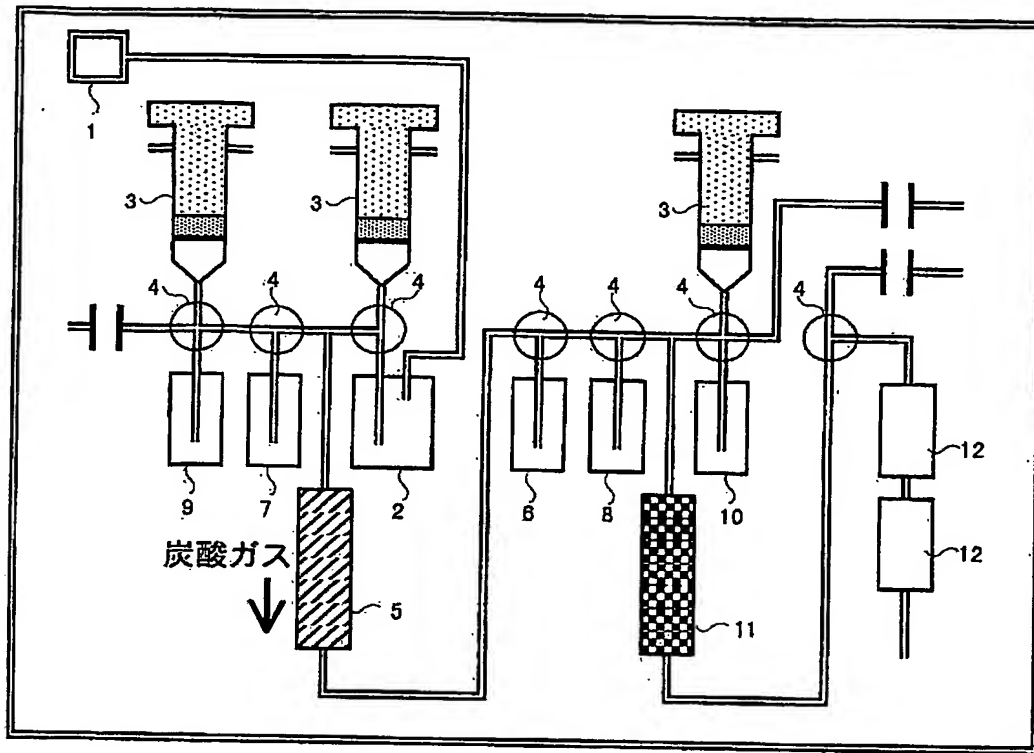
【符号の説明】

【0046】

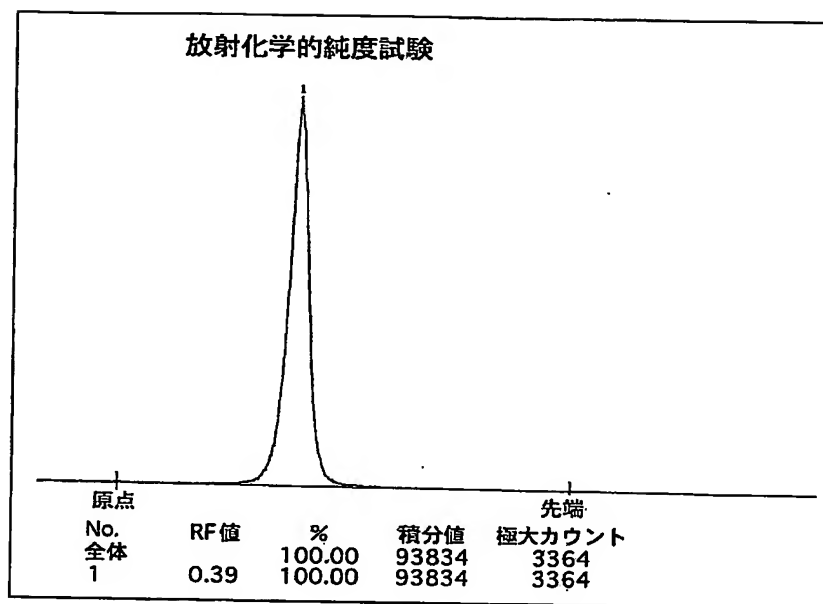
- 1 ターゲットボックス
- 2 ターゲット水容器
- 3 シリンジポンプ
- 4 バルブ
- 5 標識合成用樹脂カラム
- 6 回収容器
- 7 アセトニトリル容器
- 8 廃液容器
- 9 TATM 容器
- 10 加水分解容器
- 11 イオン遅滞樹脂カラム
- 12 精製カラム

【書類名】 図面

【図 1】



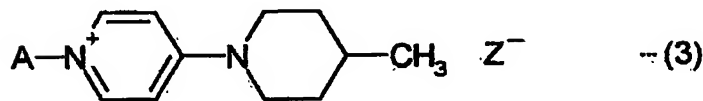
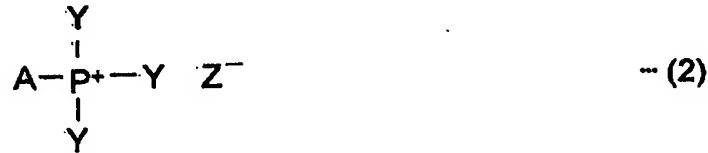
【図 2】



## 【書類名】要約書

## 【要約】

本発明は、標識合成用樹脂を充填したカラムに  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを含む  $[^{18}\text{O}]$  水を導入して  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンを捕集する工程と、カラムの脱水を行う工程と、該カラムに炭酸ガスを通気させる工程と、該カラムに捕集された  $[^{18}\text{F}]$  フッ化物イオンと置換反応する基質を導入する工程とを含む放射性フッ素化合物の製造方法において、該標識合成用樹脂が下記一般式(1)～(3)で示される少なくとも1種であることを特徴とする放射性フッ素化合物の製造方法に関する(但し、式中、Aはジビニルベンゼンコポリマー、Yは炭素数1～8の一価炭化水素基、Zは交換基を示す。 )。



特願 2 0 0 3 - 3 8 1 0 3 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 3 0 2 5 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

兵庫県西宮市六湛寺町 9 番 8 号

氏 名

日本メジフィジックス株式会社



# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/016533

International filing date: 08 November 2004 (08.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-381032  
Filing date: 11 November 2003 (11.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 04 February 2005 (04.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse